

Jolanta Korczak

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Powikłania leczenia octanem abirateronu u pacjenta z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego — opis przypadku

Toxicity after abiraterone acetate treatment of a patient with advanced prostate cancer — a case study

Adres do korespondencji:

Lek. Jolanta Korczak
Oddział Chemioterapii
ul. Garbary 15, Poznań
Tel.: +48 (61) 8850 472
e-mail: korczakjol@gmail.com

STRESZCZENIE

W przedstawionym opisie zaprezentowano przypadek 69-letniego chorego z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, który mimo braku pierwotnego radykalnego leczenia miejscowego odniósł znaczącą korzyść z zastosowanej hormonoterapii, a w fazie oporności na kastrację także z chemioterapii. Mimo zaawansowanej choroby, dynamicznego wzrostu stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) przez ponad 8 lat chory pozostawał bezobjawowy. Włączenie terapii octanem abirateronu pozwoliło na osiągnięcie odpowiedzi biochemicznej, jednak doprowadziło do pojawienia się istotnych powikłań kardiologicznych uniemożliwiających dalsze leczenie.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, hormonoterapia, jakość życia, chemioterapia, octan abirateronu

ABSTRACT

The description presents a 69-year-old man with prostate cancer, who despite the lack of primary radical treatment of local disease benefited from hormone therapy, and after resistance to castration also from chemotherapy. Despite significantly advanced disease, rapidly increasing PSA antigen level, the patient remained asymptomatic for 8 years. The administration of treatment with abiraterone acetate allowed to obtain biochemical response, though it revealed meaningful cardiologic toxicity preventing from further treatment.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, quality of life chemotherapy, abiraterone acetate

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, supl. C, C9–C12
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. C, C9–C12

Wstęp

Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów wrażliwych na leczenie hormonalne. Jest to choroba rozpoznawana najczęściej w siódmej i ósmej dekadzie życia (87% zachorowań odnotowuje się po 70. roku życia [1]). Właściwy dobór terapii jest uzależniony od wielu czynników, takich jak wiek chorego, jego stan ogólny, spodziewane przeżycie naturalne, precyzyjna ocena zaawansowania choroby na podstawie wyników badania stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*), badań radiologicznych i badania

histopatologicznego. Hormonoterapia abirateronem jest leczeniem pozwalającym uzyskać znaczące wydłużenie czasu przeżycia ogólnego [2, 3]. Utrata wrażliwości na leczenie hormonalne przy kastracyjnym stężeniu testosteronu określana jest jako faza oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) [3]. Właściwy dobór terapii na tym etapie również uzależniony jest od stanu chorego, dynamiki choroby, tolerancji leczenia i jego skuteczności. Prowadzenie chemioterapii docetaksalem, a także leczenia octanem abirateronu u starszych mężczyzn z niejednokrotnie wieloma chorobami towarzyszącymi stanowi ważne wyzwanie dla lekarza onkologa.

Opis przypadku

W marcu 2013 roku do Poradni Chemioterapii Kliniki Onkologii w Poznaniu zgłosił się 68-letni chory z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. Choroba rozpoczęła się pod koniec 2006 roku zatrzymaniem moczu. Stwierdzono powiększenie gruczołu krokowego w badaniu *per rectum* oraz ultrasonograficznym badaniu transrektalnym. Diagnoza raka została postawiona na podstawie wyniku biopsji gruczołu krokowego wykonanej w styczniu 2007 roku. Wynik badania histopatologicznego to *Adenocarcinoma prostaticae* (Gleason 4 + 5 = 9). Wówczas oznaczono stężenie PSA, które wynosiło 320 ng/ml. Nie wykonano innych badań obrazowych w celu dokładnego określenia stopnia zaawansowania choroby. Chorego nie poddano leczeniu chirurgicznemu ani radioterapii.

Od tego czasu chory pozostawał pod kontrolą Poradni Urologicznej, gdzie był leczony analogiem GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) w dawce 10,8 mg podskórnie co 3 miesiące, w połączeniu z flutamidem doustnie w dawce 3 × 250 mg/dobę. Uzyskano spadek stężenia PSA do 2 ng/ml; odpowiedź biochemiczna utrzymywała się do października 2012 roku. W tym czasie nie wykonywano kontrolnych biopsji gruczołu krokowego, badań tomograficznych ani scyntygrafii kości. Zastosowana terapia pozwoliła kontrolować chorobę, chory nie zgłaszał żadnych objawów, jego stan ogólny oceniano na bardzo dobry [wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0]. Ponadto pacjent leczyl się z powodu nadciśnienia tętniczego od 2012 roku, otrzymywał nebiwolol 2,5 mg/dobę. Wartości pomiarów ciśnienia tętniczego wskazywały na jego dobrą kontrolę.

Od listopada 2012 roku stężenie PSA zaczęło gwałtownie wzrastać i w marcu 2013 roku osiągnęło wartość 1045,8 ng/ml. W wykonanej w kwietniu 2013 roku scyntygrafii kości nie ujawniono ognisk sugerujących zmiany przerzutowe w układzie kostnym, jedynie zaburzenia aktywności osteoblastycznej w odcinku Th8–Th11 kręgosłupa, których obraz nie był typowy dla przerzutowych zmian sklerotycznych. W badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy z maja 2013 roku wykazano obecność powiększonych węzłów chłonnych jamy brzusznej (do 20–25 mm w krótkim wymiarze), a w uwidocznionych strukturach kostnych — zmiany zwyrodnieniowe. Przerwano podawanie flutamidu, chory kontynuował terapię monolekową analogiem GnRH w dotychczasowej dawce. W badaniach laboratoryjnych uzyskano niewielkie zmniejszenie stężenia PSA (979,4 ng/ml w czerwcu 2013 r.), jednak kolejne oznaczenie ujawniło dynamiczny wzrost do wartości 3630,0 ng/ml. Jednocześnie w badaniach obrazowych [rezonansie magnetycznym (NMR, *nuclear magnetic resonance*) *whole-body*, TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy] opisano bardzo liczne zmiany

w szpiku kostnym wszystkich kręgów od C1-S3 (w trzonach kręgów, nasadach łuków i elementach tylnych, w każdym trzonie kręgowym powyżej 10), drobne ogniska naciekowe od 2 do 12 mm, mnogie różnej wielkości ogniska naciekowe w szpiku kostnym obu obojczyków, łopatek, mostka, kości ramiennych, kości obręczy biodrowej oraz głów, szyjek i górnych części trzonów obu kości udowych. Zmiany naciekowe były bardzo liczne (setki). Ponadto potwierdzono obecność powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych do 38 mm, wzdłuż naczyń biodrowych do 16 mm, śródpiersia do 13 mm.

Zespół specjalistów Kliniki Onkologii w Poznaniu podjął decyzję o włączeniu chemioterapii monolekowej docetaksemem w dawce 75 mg/m² z 3-tygodniowym interwałem. W okresie od 18 września 2013 do 13 lutego 2014 roku pacjent otrzymał 8 kursów terapii paliatywnej z użyciem docetakselu w połączeniu z prednizonem (2 × 5 mg/dobę). Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Chory przez cały ten czas pozostawał pod opieką lekarzy prowadzących oddziału chemioterapii, nie zgłaszał dolegliwości bólowych, a poza osłabieniem o niewielkim nasileniu [1. stopnia wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC AE)] pozostawał w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG 1). W chwili zakończenia chemioterapii stężenie PSA osiągnęło wartość 1677,9 ng/ml. Od tego czasu chory kontynuował leczenie analogiem GnRH oraz kwasem zoledronowym w dawce 4 mg dożylnie co 4 tygodnie.

W kolejnych oznaczeniach stwierdzano wzrost stężenia PSA (kwiecień 2014 r. — 1631 ng/ml; maj 2014 r. — 3385,1 ng/ml; czerwiec 2014 r. — 5899,8 ng/ml). Stężenie testosteronu wynosiło 0,09 nmol/l (16 czerwca 2014 r.). Potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Chory rozpoczął leczenie octanem abirateronu (1000 mg/dobę) w połączeniu z prednizonem (2 × 5 mg) [4]. Przed kwalifikacją do leczenia przeprowadzono ocenę kardiologiczną [w badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa powyżej 60%, w EKG rytm miarowy, zatokowy, lewogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*), bez przeciwwskazań do leczenia onkologicznego]. Wówczas stan chorego był nadal bardzo dobry, nie stwierdzono istotnych odchyłeń w morfologicznych i biochemicznych badaniach krwi (stężenie potasu 4,3 mmol/l, kreatyniny 96 umol/l, hemoglobiny 7,7 mmol/l). W wykonanej wówczas TK jamy brzusznej zaobserwowano poszerzenie układu kielichowo miedniczkowego prawej nerki oraz powiększone węzły chłonne wzdłuż aorty do 25 mm. W badaniu NMR wykazano bardzo liczne zmiany w kościach o podobnej jak poprzednio lokalizacji. Mimo znacznego zaawansowania zmian przerzutowych w układzie kostnym chory nie skarżył się na bóle kości, nie przyjmował w związku z tym żadnych leków przeciwbólowych. Kontynuował terapię abirateronem. Kontrolował ciśnienie tętnicze krwi, które nie przekraczało 130/85 mm Hg.

Nie stwierdzono laboratoryjnych wykładników toksyczności; chory zgłaszał jedynie osłabienie, ginekomastię, objawy dyspeptyczne, które ustąpiły po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów pompy protonowej. Analiza stężenia PSA we krwi obwodowej chorego wykazała jego zmienny spadek; po początkowym wzroście PSA do poziomu 13 093 ng/ml (po 2 miesiącach terapii) obserwowano stały spadek stężenia PSA, które finalnie osiągnęło wartość 30,0 ng/ml (28 listopada 2014 r.).

W dniu 16 października 2014 roku chory został przyjęty na oddział chemioterapii w celu kontynuacji dotychczasowego leczenia. Wówczas zgłosił utrzymujące się od kilku dni znaczne pogorszenie stanu ogólnego manifestujące się upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego. W badaniach laboratoryjnych odnotowano wzrost stężenia kreatyniny — 156 $\mu\text{mol/l}$. W badaniu przedmiotowym osłuchowo nie stwierdzono cech zastoju, obręzków obwodowych. W badaniu echokardiograficznym kardiolog opisał cechy nadciśnienia płucnego, w EKG — rytm miarowy zatokowy 60/min, lewogram patologiczny, RBBB + LAH (blok prawej odnogi z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa), pojedyncze pobudzenia nadkomorowe. Wykonano badanie rentgenograficzne oraz ocenę tomograficzną klatki piersiowej w module „angio”. Analiza radiologiczna potwierdziła pojawienie się płynu w obu jamach opłucnych (po stronie prawej — 18 mm i lewej — 16 mm) oraz guzkowych zgrubień na opłucnej. Równocześnie wykluczyła zatorowość płucną. Wykonano także badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym stwierdzono zastój w nerce prawej, poszerzenie miedniczki prawej (38 mm) oraz poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego po stronie lewej — średnica moczowodu w odcinku początkowym wynosiła 9 mm. Z tego powodu w dniu 17 października 2014 roku chorego skierowano do urologa, który nie zalecił interwencji. Po 7 dniach od ostatniego pobytu w szpitalu chory powrócił na oddział chemioterapii z klinicznymi objawami obrzęku płuc (3. stopień wg CTC AE). Wstrzymano leczenie abirateronem oraz kwasem zoledronowym. W badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej opisano płyn w jamach opłucnych, który sięgał obustronnie poziomu VII żeber. Po wdrożeniu leczenia przeciwobrzękowego i przeciwkrzepliwego uzyskano znaczne zmniejszenie ilości płynu obustronnie w jamach opłucnej manifestujące się poprawą stanu ogólnego chorego (ECOG 1). W przeprowadzonych na oddziale badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość (2. stopnia wg CTC AE) oraz znaczny wzrost stężenia kreatyniny — 247 $\mu\text{mol/l}$. Choremu przetoczono 2 jednostki zgodnego grupowo koncentratu krwinek czerwonych oraz skierowano do urologa, który tym razem zdecydował o założeniu nefrofiksu do nerki lewej. Wykonane po zabiegu kontrolne badania biochemiczne wykazały istotne zmniejszenie stężenia kreatyniny we krwi obwodowej do 142 $\mu\text{mol/l}$.

Pod koniec listopada 2014 roku chory ponownie zgłosił się z objawami odwodnienia, tachykardią, pogorszeniem samopoczucia. Stężenie kreatyniny wynosiło 221 ng/ml, potasu 4,8 mmol/l. W trakcie hospitalizacji doszło do rozwoju częstoskurczu nadkomorowego z czynnością serca 220/min, wymagającego kardiowersji elektrycznej. Przeprowadzony zabieg był skuteczny, uzyskano powrót rytmu zatokowego. W badaniu echokardiograficznym przeprowadzonym po tym incydencie wykazano zaburzenia relaksacji lewej komory, poszerzenie prawej komory z cechami nadciśnienia płucnego, ekstrasystolię nadkomorową, zaś w badaniu EKG opisano tachykardię zatokową 100/min, lewogram patologiczny, RBBB + LAH, QRS 120 ms, pobudzenia nadkomorowe. Kardiolog rozpoznał niewydolność krążenia w stopniu II/III według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), nadkomorowe zaburzenia rytmu, napadowy częstoskurcz, zalecił amiodaron w początkowej dawce 3×200 mg, a następnie 1×200 mg na dobę.

Ze względu na powyższe powikłania chory miał ponad miesięczną przerwę w terapii abirateronem. Niestety ze względu na obniżenie poziomu sprawności ogólnej (ECOG 2), progresję radiologiczną (ogniska na opłucnej, pogrubienie ściany prawego moczowodu do 16 mm o charakterze nacieku nowotworowego, nowe, drobne niemierzalne ogniska w przestrzeni przedkrzyżowej — opisywane w TK z dnia 1 grudnia 2014 r., przy stabilizacji w zakresie pozostałych zmian w TK) zdecydowano o przerwaniu terapii octanem abirateronu.

Dyskusja

Przedstawiony opis pacjenta jest przykładem znaczącej odpowiedzi biochemicznej na zastosowaną terapię octanem abirateronu, której towarzyszyły pogorszenie jakości życia chorego, powikłania kardiologiczne, urologiczne, nefrologiczne, bez innych wykładników toksyczności. Analiza przypadku tego pacjenta ukazuje brak korelacji między spadkiem stężenia PSA a stanem ogólnym chorego i obrazem radiologicznym. W tym przypadku zagrażające życiu powikłania kardiologiczne leczenia octanem abirateronu stanowiły ważną przeszkodę uniemożliwiającą bezpieczne prowadzenie leczenia octanem abirateronu.

Piśmiennictwo

1. Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
2. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Jassem J., Krzakowski M., Senkus-Konefka E., Zdrojowy R. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Via Medica, Gdańsk 2013.
4. Charakterystyka produktu leczniczego: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.

Komentarz

Maciej Krzakowski

W przedstawionym przypadku uzyskano — w następstwie zastosowania octanu abirateronu — zmniejszenie dolegliwości oraz znacznego stopnia tzw. odpowiedzi biochemicznej (opis nie dostarcza informacji na temat obiektywnej odpowiedzi). Po kilku miesiącach leczenia wystąpiły jednak powikłania w zakresie układu sercowo-naczyniowego, które ostatecznie były przyczyną zaprzestania terapii. Należy podkreślić, że przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono prawidłową ocenę stanu układu sercowo-naczyniowego i nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania octanu abirateronu (jedynie nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane farmakologicznie). Działania niepożądane w zakresie układu sercowo-naczyniowego nie należą do powszechnie obserwowanych powikłań podczas stosowania octanu abirateronu — częstość występowania nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń rytmu i wydolności serca nie

przekracza 20%, a wspomniane powikłania zwykle mają niewielki stopień nasilenia. Powikłania w układzie sercowo-naczyniowym najczęściej pojawiają się po dłuższym (powyżej 6 miesięcy) czasie stosowania leku. W praktyce klinicznej nie można jednak pominąć ryzyka działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym, co szczególnie dotyczy chorych z współwystępowaniem wcześniejszych chorób serca lub nadciśnienia tętniczego. Objawy niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym obecne podczas stosowania octanu abirateronu mogą występować lub nasilać się w związku z retencją płynów i zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia). W przedstawionym przypadku pojawienie się powikłań spowodowało przerwanie leczenia i — w dalszej konsekwencji — zaprzestanie stosowania octanu abirateronu. Przerwanie leczenia octanem abirateronu z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest sytuacją obserwowaną niezbyt często (około 10% chorych) i zawsze uzasadniona jest wówczas próba podjęcia odpowiedniego postępowania objawowego, które u części chorych umożliwia ponowne zastosowanie leku.